

**Behandlungsmöglichkeiten
des anovulatorischen Zyklus
und deren Erfolgsaussichten**

Irmgard Oepen

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. FRAUENKLINIK U. HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. BICKENBACH

BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

DES ANOVULATORISCHEN ZYKLUS

UND DEREN ERFOLGSAUSSICHTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Irmgard O e p e n
aus Eresing/Obb.

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Gerd DÖRING
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 4.11.1958

Diese Arbeit wurde angeregt durch Herrn
Privatdozent Dr. Gerd DÖRING, dem ich
hierfür an dieser Stelle herzlich danken
möchte.

I n h a l t

BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

DES ANOVULATORISCHEN ZYKLUS

UND DEREN ERFOLGSAUSSICHTEN

A.	<u>E i n l e i t u n g</u>	Seite
1)	Was ist ein anovulatorischer Zyklus?	7
2)	Das klinische Bild, Differentialdiagnose	8
3)	Beschaffenheit und Ursache der anovulatorischen Blutung	9
4)	Diagnostische Methoden	10
5)	Häufigkeit	12
6)	Ursachen und Vorkommen des anovulatorischen Zyklus	13
B.	<u>H a u p t t e i l</u>	
1)	Allgemein ausgerichtete Therapie, auf:	15
a)	die Leber,	15
b)	den Vitaminhaushalt,	16
c)	die Milz,	17
d)	die Schilddrüse,	18
e)	die Nebennieren.	19
2)	Auf das Zyklussystem ausgerichtete Therapie:	21
a)	Vegetative Korrelationen	21
b)	Die Infiltration des oberen Halsganglion	24
c)	Die Ovarialhormone	24
1.	das Progesteron,	25
2.	die kombinierte Oestrogen-Progesteron-Therapie,	28

	Seite
3. die Oestrogene ("Umschalteffekt", "Rebound-Effekt"),	30
4. die juvenile Blutung und die glandulär- cystische Hyperplasie.	32
d) Die Therapie mit Gonadotropinen	34
e) Die Keilexzision	38
f) Die Bestrahlung	39
3) Schlußwort	42
C. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	43
D. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	44
E. <u>L e b e n s l a u f</u>	50

BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

DES ANOVULATORISCHEN ZYKLUS

UND DEREN ERFOLGSAUSSICHTEN

A. Einleitung

1) Was ist ein anovulatorischer Zyklus?

Die fehlende Ovulation im Zyklus der Frau ist eine Störung der generativen Funktion des Ovars. Diese besteht normalerweise im Wachsen, Reifen und Ovulieren eines Follikels, aus dem das befruchtungsfähige Ei und der Gelbkörper hervorgehen. Die Entstehung des Corpus luteum, seine Funktion und Atresie zählen ebenfalls zur generativen Funktion des Ovars.

Im Gegensatz dazu meint man mit der vegetativen Funktion des Ovars das Heranwachsen und Vergehen der Begleitfollikel, deren Bedeutung in der Produktion von Follikelhormon besteht.

TIETZE bezeichnet in einem Schema über die Zyklusstörungen den anovulatorischen Zyklus als vollkommen monophasisch, da er nur die Follikelphase, nicht aber die Corpus-luteum-phase umfaßt. Diese Regelveränderung ist funktionell wie die meisten Formen der generativen Ovarialinsuffizienz. Anovulatorische Zyklen wechseln oft mit ovulatorischen Zyklen ab.

TIETZE sieht die Ursache der generativen Ovarialinsuffizienz, die sich ganz verschieden äußern kann, im vorzeitigen Abbruch des Zyklusgeschehens, dessen Grad die Ausprägung bestimmt. Anatomisch und funktionell sei der dem anovulatorischen Zyklus zugrunde liegende Vorgang dem der Follikelpersistenz identisch. Jedoch beim anovulatorischen Zyklus bildet sich der nicht geplatzte Follikel innerhalb von 2-4 Wochen zurück. Damit kommt es zum Zerfall der Uterus-

schleimhaut und zur Blutung. Die Pseudomenstruation beginnt.

2) Das klinische Bild
ist wechselnd.

- a) Die Zyklusdauer beträgt 2-4 Wochen. Der Zyklus ist rein monophasisch, ein halber Zyklus.

In der Mehrzahl der Fälle ist das Intervall zwischen den Blutungen verkürzt, kann aber durch kurzfristige Follikelpersistenz ebenso wie Dauer und Stärke normal sein. Es ist der sogenannte "larvierte Typus der anovulatorischen Blutung". Die Patientinnen suchen den Arzt auf wegen Sterilität oder Dysmenorrhoe.

Durch längerdauernde Follikelpersistenz oder Gelbkörperinsuffizienz entsteht das Bild der zu seltenen Regel.

- b) Die Blutung variiert nach Dauer und Stärke, was nach TIETZE "offenbar von individuellen Faktoren und auch Schwankungen des Follikelhormonspiegels" abhängt.

- c) Das Endometrium befindet sich vor und während der Blutung meistens in der Proliferationsphase; nach Follikelpersistenz entsteht das Bild einer glandulären Hyperplasie.

Differentialdiagnostisch

muß bei 14-tägiger Regel an eine Ovulationsblutung gedacht werden. Ursache der zu starken Regel kann auch eine Follikelpersistenz oder Uterushypoplasie sein. Ferner kommen Polypen, Myome, entzündliche Veränderungen des Endometriums, Neoplasmen, Blutungsanomalien kardialer oder thrombopenischer Genese in Betracht. Der zu seltenen Regel könnte das seltene Vorkommen des unterschwelligen Zyklus zugrunde liegen. Auch ein Frühstabort kommt in Frage. Nach ROCK und HERTIG sowie SMITH und Mitarbeitern gehen 40 % aller befruchteten Eier im Verlaufe der ersten 2-4 Wochen zugrunde.

3) Beschaffenheit und Ursache der anovulatorischen Blutung

Die Blutung scheint beim anovulatorischen Zyklus nicht wie bei der echten Menstruation die gesamte Lamina zu erfassen. Es bilden sich vielmehr multiple Nekrosen ähnlich denen der glandulären Hyperplasie, vielleicht in verschiedenen Schichten, die die Schleimhaut strichweise abheben. Nach VAN NUMERS sind die aus ihrem geweblichen Zusammenhang herausgerissenen Schleimhautpartikel bei der anovulatorischen Blutung explantationsfähig, d.h. ihre Zellelemente sind intakt im Gegensatz zur Totalnekrose bei der mensuellen Blutung.

Die Beschaffenheit der Uterusschleimhaut und des Scheidenabstriches deuten auf einen relativ oder absolut erhöhten Follikelhormonspiegel hin, der von KATZ und PARKER auch nachgewiesen wurde. Dies ist durch die vermehrte Follikelhormonbildung bei mehr oder weniger ausgeprägter Follikelpersistenz zu erklären. Nach KAISER kann auch ein Follikelhormonmangel bestehen.

Differenziertere Angaben machte 1955 BALASSI, der von 42 Frauen mit anovulatorischen Zyklen 15 Patientinnen mit 5 verschiedenen Methoden gleichzeitig untersuchte. Er kam zu dem Schluß, daß die Bildung von Progesteron zwar immer unterbliebe, die Ovarien sich jedoch in bezug auf die Produktion des Follikelhormons ganz verschieden verhalten können. Er fand absoluten Hyperoestrogenismus in rd. 1/5 der Fälle, relative Hyperfollikulinie bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen und in etwa 1/3 der Fälle verminderte Oestrogenproduktion. Dabei richtete er sich vor allem nach den im Urin ausgeschiedenen Abbauprodukten. DOMINGUEZ und TORNERO berichteten dagegen im gleichen Jahr über die auffällige Tatsache, daß sie bei Frauen mit monophasischem Zyklus mehrfach eine deutlich erhöhte Pregnandiolausscheidung fanden, während die histologische Untersuchung des Endometriums in diesen Fällen keine Sekretion ergab. Eine Erklärung dafür fanden sie nicht.

Über das auslösende Moment der Blutung sagt OBER:

"Es steht die gültige Deutung dieser periodischen Blutungen ohne Ovulationen noch aus. Am wahrscheinlichsten ist es, daß die Ovarien eine geringe Progesteronmenge bilden, die sich histologisch am

Endometrium nicht erfassen läßt. Mit dem Versiegen dieser Progesteronbildung kommt es dann zu einer Entzugsblutung aus einem nicht umgewandelten Endometrium. Zu diskutieren ist aber auch, daß es sich einfach um Oestrogenentzugsblutungen handelt, die periodisch auftreten." Nach KAISER findet man dagegen am Endometrium "auffallend häufig vor der Blutung doch noch geringe Sekretionszeichen, die auf eine kurzfristige Progesteroneinwirkung schließen lassen." Bei der Endometriumhyperplasie, der ja auch ein anovulatorisches Geschehen zugrunde liegt, war dieses Schleimhautbild schon lange bekannt (BANIECKI 1937).

4) Diagnostische Methoden

- a) Tägliche Messungen der Aufwachtemperatur. Gegenüber normalen Vergleichskurven fehlen beim monophasischen Zyklus
 1. der Tiefpunkt in der Zyklusmitte als Zeichen vermuthlicher Ovulation,
 2. die darauffolgende Temperatursteigerung um einige Zehntelgrade, die auf die Bildung des Corpus luteum zurückzuführen ist,
 3. der prämenstruelle Abfall der Temperatur.

Besonders genaue Resultate werden mit einem Spezialthermometer gewonnen, das die Firma "Medico", Bonn, herstellt.
- b) Endometriumbiopsie in der zweiten Zyklushälfte oder Strichcurettage zu Beginn der Blutung zeigen, wie schon erwähnt, fast immer eine Schleimhaut im Proliferationsstadium, oft auch eine glandulär-cystische Hyperplasie, selten ein Sekretionsstadium.
- c) Der Vaginalabstrich gibt einen guten Aufschluß über den Oestrogen Spiegel. Über das Progesteron erfahren wir zwar nichts, dafür hat das Scheidenepithel aber eine 4-8fach niedrigere Schwellendosis für Follikelhormon als das Endometrium (RAUSCHER), so daß eine Follikelhormonwirkung im Vaginalabstrich schon zu erkennen ist, wenn am Endometrium noch keine Proliferation bemerkt werden kann.
- d) Der Cervixschleim geht zur Zeit der Ovulation aus einem zähflüssigen in einen dünnflüssigen Zustand über. Diese Veränderung

unterbleibt beim anovulatorischen Zyklus. Die sogenannten Farn- bzw. Palmblattkristalle bleiben bis zum Beginn der Blutung erhalten, statt prämenstruell durch zellige Bestandteile ersetzt zu werden.

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit ergibt sich vielleicht aus einer Mitteilung von TUMANOVA und PODOLSKAJA, die potentiometrisch mit Antimonelektroden zur Zeit des Follikelsprunges eine leichte Verschiebung des sauren Scheidensekretes zur alkalischen und des alkalischen Cervixsekretes zur sauren Seite beobachteten.

- e) Messung des Hormonspiegels der Gonadotropin, Oestrogene und des Progesterons erfordert technischen Aufwand und ist kostspielig. Sie bleibt deshalb der Klinik vorbehalten. Das gleiche gilt für die Untersuchung durch bioelektrische Potentiale.
- f) Eine ungebräuchliche aber interessante Probe wird von GARBELLI angegeben. Sie beruht auf der Tatsache, daß zur Zeit der Ovulation eine physiologische Allergie gegen Oestradiol besteht. Es wird unmittelbar post menses 0,01 mg Oestradiolbenzoat (Progynon) intradermal an die Beugeseite des Unterarms appliziert. Tritt die Ovulation ein, zeigt sich eine Papel von 1 mm Durchmesser 1-3 Tage lang, die verstärkt ist bei Hyperfollikulinismus und bei Follikelhormonmangel fehlt.

Die Wahl der Untersuchungsmethode wird sich nach dem Alter der Patientin und der Schwere des Krankheitsbildes richten. Die Kontrolle der Basaltemperatur ist in jedem Fall durchführbar. Die Curettage kann man bei Jugendlichen vermeiden und entbehren, während sie nahe der Menopause dem Ausschluß maligner Prozesse dient. OBER meint allerdings, erst die histologische Untersuchung des Endometriums könne die Diagnose des anovulatorischen Zyklus sichern.

5) Über die Häufigkeit

des anovulatorischen Zyklus finden sich in der Literatur widersprechende, selten konkrete Angaben. Von Bedeutung ist in erster Linie das Vorkommen im geschlechtsreifen Alter, da wegen der resultierenden Sterilität in dieser Zeit eine ovulationsauslösende Therapie sinnvoll und berechtigt ist. Behandlung während der Pubertät und der Klimax hat andere Symptome, vor allem das der verstärkten Blutung zu berücksichtigen. Aus den folgenden Zahlenangaben geht nicht immer hervor, ob eine Auswahl in bezug auf die Geschlechtsreife getroffen wurde:

1947	BERNHARD	2,00 %	(13 von 653 Fällen)
1949	SEEGAR u. JONES	20,00 %	bei sterilen Patientinnen
1949	LAMBERT	bei 16	von 37 Fällen
1951	SIEGLER	5,77 %	(48 Patientinnen, 24 von 146 Zyklen monophasisch) (Alter der Patientinnen 20 - 35 Jahre)
1953	MURRAY	5,77 %	
1953	ISRAEL	10,00 %	(bei 245 sterilen Frauen)
1956	THEOPHANIDIS	16,50 %	(bei sterilen Frauen)
		2,5-4,30 %	(bei fertilen Frauen)

TLETZE bemerkt im Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes ohne Zahlen- und Jahresangabe, daß an der Klinik ROBERT SCHRÖDERS der anovulatorische Zyklus selten zu sein schien. Er selbst habe allerdings "eine relative Häufung dieses Vorkommnisses unter gewissen Umständen" festgestellt. In den USA gelten anovulatorische Zyklen sogar als Hauptursache für die Sterilität. Demgegenüber sagt OBER 1957 "Trotz sorgfältiger Suche haben wir zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr das Ereignis in den vergangenen 8 Jahren sowohl in Marburg wie in Köln nur vereinzelt, meist zwischen mehreren ovulatorischen Zyklen eingeschoben, gesehen. Eine längere Reihe aufeinanderfolgender Zyklen ohne Ovulation ist uns nicht begegnet."

6) Ursachen und Vorkommen des anovulatorischen Zyklus

Die Suche danach, in welchem Alter und bei welcher Gelegenheit ein anovulatorischer Zyklus vorkommt, gibt uns zugleich einige Hinweise auf seine Ursache.

- a) Er tritt physiologisch auf in Pubertät und Klimakterium, ferner post partum, in Zeiten also, in denen die Ovarialfunktion sich aufbaut, endet oder umstellt.
- b) Außerdem können verschiedene Notstandssituationen, Allgemeinerkrankungen oder seelische Belastungen nicht nur eine Amenorrhoe sondern auch einen anovulatorischen Zyklus hervorrufen.

Im Vordergrund stehen hier endokrine Störungen: Hypo- und Hyperfunktion der Schilddrüse, Hypofunktion der Nebennierenrinde (z.B. Morbus Addison) wie Hyperfunktion im Sinne eines adrenogenitalen Syndroms, das sehr abgeschwächt sein kann und Diabetes mellitus. Bei Insuffizienz oder Tumoren der Hypophyse, bei Galaktorrhoe sowie bei Ovarialtumoren oder -cysten ist das Zyklussystem selber betroffen.

Für Infektionskrankheiten nimmt TIETZE eine direkte Toxinwirkung auf die einzelnen Organe des Zyklussystems an, ebenso bei Impfungen. Andererseits hat TIETZE auch erlebt, daß derartige Impfungen bei amenorrhoeischen Frauen die Zyklusfunktion endgültig oder vorübergehend in Gang brachten. Dabei dürfte die Milz eine Rolle spielen, worauf später noch hingewiesen wird.

Schließlich können alle Erkrankungen, die den Körper in Mitleidenschaft ziehen, auch Blutverluste, den Zyklus beeinträchtigen.

Bei den seelischen Einflüssen ist vor allem Kasernierung als Ursache von Zyklusstörungen zu erwähnen, jegliche Schockwirkung und Klimawechsel. Dabei zeigte sich besonders für den Europäer tropisches Klima als ungünstig ("zehrend"), wobei allerdings die Umstellung nicht ohne Einfluß ist (LAMBILLON, DRUMEL et VAN MEERBECK). Ein mittleres Reizklima, wie es im deutschen Mittelgebirge herrscht, wurde als geeignet erkannt, vor allem Regelanomalien bei Jugendlichen zu beheben.

Auch Mangelernährung hat sich in der Kriegs- und Nachkriegszeit neben der seelischen Belastung als nachteilig für den Zyklus erwiesen. BICKENBACH hat an Ratten gezeigt, daß eiweißarme Kost allein imstande ist, die Ovarialfunktion zu unterdrücken.

GAETHGENS, VON MASSENBACH und HEIMSEN vermuten Beziehungen zwischen Vitamin A und Vitamin E einerseits und der Bildung des gonadotropen Hormons andererseits. TIETZE nimmt kritisch dazu Stellung und betont:

"Keinesfalls ist bisher der Nachweis erbracht worden, daß Vitaminmangel oder gar der Mangel an einem bestimmten Vitamin charakteristische Zyklusstörungen der Frau verursacht."

B. Hauptteil

DIE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DES

ANOVULATORISCHEN ZYKLUS

1. Allgemein ausgerichtete Therapie

Aus den in der Einleitung angeführten Ursachen des anovulatorischen Zyklus ergibt sich bereits ein Teil der Behandlung; wo nämlich die Abwegigkeit der Regel auf seelischer Belastung oder einer Allgemein-erkrankung beruht gilt es, diese Ursache zu beseitigen. Dies wird aber nicht immer möglich und auch nicht jedes Mal erwünscht sein. Z.B. ist einer Patientin mit florider Tuberkulose durch Regulierung ihres Zyklus' nicht gedient, dessen Insuffizienz als Sparmaßnahme und Schutz des geschwächten Organismus anzusehen ist. Ebenso wird man in der Pubertät und im Klimakterium nicht eingreifen, wenn nicht schwerwiegende Gründe wie excessive Blutungen oder eine starke Depression dazu veranlassen. Abgesehen davon ist eine Therapie zu dieser Zeit wenig erfolgversprechend.

a) Die Leber

Anders ist es, wenn sich z.B. mit der Heilung von Lebererkrankungen die Zyklusverhältnisse ordnen, die dann im Sinne einer Hyper-follikulinie verändert waren. HUET, der 1932 erstmalig das hepato-ovarielle Syndrom beschrieb, gab 1953 gemeinsam mit HERSCHEBERG die Häufigkeit von primärer und sekundärer Sterilität auf Grund von Leberschäden mit 9-12 % an. HENZL fand sogar bei 22 % von 55 Frauen, die an Hepatitis erkrankt waren, Störungen des Zyklus, die sich aber bei allen Patientinnen regulierten. HUET und HERSCHEBERG sind der Ansicht, daß der ausbleibende Abbau von Oestradiol zu Oestriol und anderen inaktivierten Oxydationsprodukten der Hypophyse ihre physiologische Stimulations-wirkung nehme und die Sekretion luteinisierender Wirkstoffe hemme. Die Folge seien Amenorrhoe oder anovulatorischer Zyklus. Therapie

mit Progesteron oder gonadotropen Hormonen sei erfolglos. Sie empfehlen Cholinderivate, Methionin, Inosit, Leberextrakte und einfache Choleretica, dazu physikalische Therapie mit lokaler Kurzwellenapplikation und balneologischer Kurbehandlung.

UFER schlägt vor, bei Hyperfollikulinie mit Vitamin B_2 die Leberfunktion und damit den Abbau des Follikelhormons zu fördern.

GLASS und LAZARUS möchten das Problem der Unfruchtbarkeit durch eine Diäthormonkur angehen, wobei sie die Behebung einer Leberinsuffizienz besonders berücksichtigen. Die Spezialdiät für Patientinnen enthält u.a. 1-2 g Proteine pro kg Körpergewicht, Vitamin A- und Vitamin B-Komplex, getrocknete Leber, Reiskleie. Nach 30-60 Tagen erhielten die Frauen 0,25 bis 2,5 mg Oestrogen pro Tag vom 5. bis 25. Zyklustag und Progesteron 20-40 mg täglich vom 15. bis 25. Zyklustag. Die Behandlung wurde für 3-6 Zyklen mit abfallender Oestrogendosis fortgesetzt. Nach einem Ausfall von 1-2 Zyklen wurde die Therapie für 3-6 Monate wiederholt, wenn sich das als notwendig erwies. Die Erfolge wurden mit 56-80 % bei Amenorrhoe und 16-20 % bei Abortn-igung angegeben gegenüber einer Ziffer von 16 % und 0 % nach alleiniger Hormontherapie.

b) Die Vitamine

In diesem Zusammenhange möchte ich trotz der oben angeführten kritischen Bemerkung TIETZEs einige Literaturangaben über die Behandlungsmöglichkeiten von Zyklusstörungen durch Vitamine einfügen, die sich zum Teil widersprechen.

In etwa eine Bestätigung für UFERs Therapievorschlagn bringen die Versuche GAETHGENS⁹, der bei Vitamin B_1 frei ernährten Ratten früher Ovarialinsuffizienz fand als bei Vitamin A frei ernährten. Zum Teil zeigte sogar die Hypophyse der Versuchstiere ähnliche Veränderungen wie eine Kastrationshypophyse.

MOGGIAN empfiehlt vermehrte Zufuhr von Vitamin A zu Zeiten gesteigerten Bedarfs, den er um den 25. Zyklustag herum annimmt, an dem er den höchsten Vitamin A-Spiegel im Serum fand. Am 2. Zyklustag stellte er den niedrigsten Vitamin A-Spiegel fest. Er führt dies auf eine hormonal gesteuerte, dem Bedarf der Fort-

pflanzungsorgane angepaßte Mobilisation aus den Depots der Leber zurück. Störungen dieses Mechanismus' führten zu prämenstruellen Spannungszuständen, Dysmenorrhoe und Sterilität.

Eine antioestrogene Wirkung beobachtete RANDAZZO, als er bei Vitamin A-Medikation eine vorübergehende Erhöhung der Oestrogenausscheidung mit gleichzeitiger Senkung des cytologischen Index fand. STEGMANN und REICHEL konnten die Untersuchungen von MOGGIAN nicht bestätigen. Sie fanden keine regelmäßige zyklische Kurve des Vitamin A-Spiegels bei Frauen mit normalem Zyklus und zeigten u. a. noch, daß eine kurzfristige Belastung mit Follikelhormon nicht imstande sei, das Verhalten des Vitamin A-Spiegels deutlich zu beeinflussen.

Dagegen wurde der Pillay-Test mehrfach anerkannt, der besagt, daß am Tage der Ovulation Vitamin C retiniert wird, was aus der verringerten Ausscheidung im Urin hervorgeht. Als Ovulationstest ist er allerdings wegen seiner Umständlichkeit nicht geeignet.

Vitamin E-Behandlung der Amenorrhoe verspricht nach VON MASSEN-BACH und HEIMSEN kombiniert mit Kurzwellenbestrahlung der Hypophyse Erfolgt nach langfristiger Behandlung (täglich 50-60 mg, 4 -6 g Vitamin E insgesamt). WINKLER gab Vitamin E zusammen mit Progesteron über 3-4 Monate bei sekundärer Amenorrhoe. Von der Tokopherol-Behandlung erwartet er eine Stimulation des Hypophysenvorderlappens und bessere Ansprechbarkeit der Uterusschleimhaut. KELLERMANN-SLOTEMAKER wies in einer Arbeit über den habituellen Abort nach, daß Vitamin E die Wirkung des Gelbkörperhormons aktivierte. EVOLI bemerkte jedoch im Rattenversuch nach Gaben von 300 mg bzw. 3 mg pro Tag über 23 Tage im Vergleich zu Kontrolltieren auch über eine längere Zeitspanne keine Veränderung in der Entwicklung der Genitalorgane oder der Ovulationstätigkeit.

c) Die Milz

Wenige aber anerkennende Hinweise finden wir über die Behandlung der Milz bei Zyklusstörungen, die TIETZE und OBER im Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes anführen. Dabei möchte ich an die oben erwähnten Beobachtungen TIETZEs bei Impfungen erinnern. KRAUL bestrahlte die Milz mit 600 r auf 3 Felder verteilt bei

Oligo- wie auch bei Polymenorrhoe und sah bei 52 Fällen 34 gute bis sehr gute Erfolge. Bei FÖLLMER und BERNHARD wird eine Milzreizbestrahlung von 200 r erwähnt, die zusammen mit Bluttransfusionen eine juvenile Blutung zum Stehen brachte, ohne aber ein Recidiv zu verhindern. Nach SAUERBRUCH und KNAKE hat die Milzexstirpation beim Menschen verstärkte Gonadotropinausscheidung, bei Ratten eine gesteigerte Oestrogenwirkung am Uterus zur Folge. OBER fügt hinzu, daß dies schwer zu erklären sei, daß aber die Befunde von erfahrenen und gewissenhaften Experimentatoren erhoben worden seien.

d) Die Schilddrüse

Weniger verwunderlich ist der Zusammenhang zwischen Zyklusstörungen, Schilddrüse und Nebennieren. BUCHHOLZ sagt sogar: "Die klinisch in Erscheinung tretende Dysregulation der Sexualfunktion bei Erkrankungen der Nebennieren und der Schilddrüse ist fast zu erwarten."

TIETZE sieht jedoch in den Folgen der Hypo- und Hyperthyreose keinen Beweis direkter funktioneller Verbindungen zwischen Schilddrüse und Zyklussystem sondern führt sie auf die allgemeine, den Körper in Mitleidenschaft ziehende Wirkung zurück. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Zyklusstörungen weisen nach TIETZE kein Charakteristikum auf. Sie können in Tempoanomalien, Amenorrhoe und Anomalie der Dauer und Stärke bestehen. LEDERER spricht dagegen der Thyreoidea die Fähigkeit zu, die Ovarien für die Sexualhormone zu sensibilisieren und zwar sowohl für die Gonadotropine wie auch für die Oestrogene. Ausserdem weist er auf die gemeinsame Ursache der Hyperthyreose und der Ovarialinsuffizienz als zentraler Störung des Hypothalamus und der Hypophyse hin. Bei den begleitenden Zyklusanomalien trifft er häufiger eine Hypo- als eine Hyperfullikulinie an und erwartet die besten Erfolge in der chirurgischen oder thyreostatischen Therapie. Die bei Myxödem beobachteten Menorrhagien mit monophasischen Zyklen sah er nach Hebung des Grundumsatzes sich normalisieren. PERLMAN glaubt ebenfalls, daß die Schilddrüse wesentlich die Ovarialfunktion reguliere und sogar an dem Verhalten der Basaltemperatur wie überhaupt des Wärmehaushaltes des Organismus beteiligt sei. Durch Regulierung der Schilddrüsentätigkeit erzielte er Besserung funktioneller Dysmenorrhoe, günstige Beeinflussung von Blutungsdauer und -größe

und Umwandlung monophasischer in biphasische Kurven. Ausser Schilddrüsenpräparaten gab er radioaktives Jod 131 . Die Brauchbarkeit von Schilddrüsenextrakt wird aber von BUXTON und HERRMANN für mehr als fraglich angesehen. Sie prüften an 131 euthyreoiden Patientinnen den Grundumsatz, wobei sie eine Gruppe von ihnen mit Schilddrüsenextrakt behandelten, der anderen nur Leertabletten reichten. Der täglich untersuchte Grundumsatz beider Gruppen von Patientinnen unterschied sich nicht. Dabei erhebt sich allerdings die Frage, ob ein normaler Grundumsatz nicht stabiler ist als ein pathologisch veränderter.

BOVERI und KNEER fanden, daß Schilddrüsenextrakte die Therapie mit Sexualhormonen bei Patientinnen mit Neigung zu Fettsucht unterstützten, auch wenn der Grundumsatz normal war.

BALLO folgert aus seinen Untersuchungen mit Radiojod 131 , daß der Grundumsatz normalerweise während des Zyklus keinen Schwankungen unterworfen sei. Im Gegensatz dazu schreibt OBER, daß er bei vielen Frauen prämenstruell eine Grundumsatzsteigerung beobachtet habe, die der Hyperthermie zeitlich entspreche.

e) Die Nebennieren

haben durch das androgene Hormon die Möglichkeit, auf die Ovarien einzuwirken durch eine Hemmung der Gonadotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens und zwar vor allem des follikelstimulierenden Hormons. So erklärt FRANKEN den günstigen Einfluß von Androgen im Klimakterium und bei funktionellen Blutungen durch Abbremsen der Hyperfollikulinie. Kombination von Androgen und Progesteron hält er für wirksam bei relativer Hyperfollikulinie. Sehr hohe Androgendosen (mindestens 300 mg) seien dagegen in der Lage, die Ovulation zu hemmen, und bei Applikation in der ersten Hälfte des Zyklus die Periode um 14 Tage zu verschieben. GREENBLATT hält die Therapie der funktionellen Blutungen mit Androgenen bei Trägerinnen von Fibromyomen für wertvoll. Er gab 200 - 300 mg. Bei Patientinnen mit mäßig ausgeprägtem adrenogenitalen oder mildem Stein-Leventhal'schen Syndrom kann Behandlung mit Cortison Amenorrhoe und anovulatorische Zyklen und damit die Sterilität beseitigen. Diese Behandlungsweise WILKINS und seiner Mitarbeiter wurde erweitert durch GREENBLATT,

BARFIELD und LAMPROS. Sie behandelten 37 Patientinnen, von denen 28 über Sterilität klagten. Die Autoren gaben 25 mg bis 100 mg Cortisonacetat täglich oral, die meisten Frauen bekamen 50 mg pro Tag. KAISER gibt für Frauen mit virilem Habitus ebenfalls 25 - 50 mg Cortison oder 5 - 10 mg Prednison oral über 3 Monate unter Kontrolle der Basaltemperatur an, von KUPPERMANN und seinen Mitarbeitern wird dagegen eine tägliche Dosis von 12,5 mg Cortison, 10 mg Hydrocortison oder 2,5 mg Prednison für ausreichend gehalten. von GREENBLATT und Mitarbeitern wurden in einigen Fällen sogar 20 mg Hydrocortison 2 - 3 mal täglich gereicht, in anderen 100 mg Cortisonacetat oder Hydrocortisonacetat i. m. injiziert, manchen Patientinnen wurden 6 - 10 Kügelchen von 100 mg Cortison implantiert. Ferner gaben sie Schilddrüsenextrakt, um einen Hypothyreoidismus zu vorzukommen, der durch die Cortisonbehandlung entstehen könnte. 5 Körner Kaliumchlorid 3 x täglich sollten die übermäßige Ausscheidung dieses Elektrolyten im Urin ausgleichen. Ferner wurden die Patientinnen angewiesen, eine Diät einzuhalten, die an Eiweiß reich, aber an Kohlehydrat, Fett und Salz arm sein sollte. Wenn nach 3 - 6 Monaten die Basaltemperatur sowie die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und 17 Hydrocorticoide keine Wirkung der Therapie zeigte, wurde eine Keilresektion der Ovarien vorgenommen. Als Ergebnis zeigten sich 10 Schwangerschaften während der Cortisonbehandlung oder gleich danach, 3 nach Absetzen des Cortison. Dabei kam es viermal zum Abort; eine dieser Frauen trug aber später eine Schwangerschaft aus. Die Wirkung dieser kombinierten Cortisonbehandlung wird auch hier in der Unterdrückung der ACTH-Produktion - zugunsten der gonadotropen Hormonproduktion - gesehen. Während sich die Wirkung auf die Ovarialfunktion "unverkennbar günstig" zeigte, wurde der Hirsutismus nur geringfügig beeinflusst. Zur Indikation einer solchen Therapie, bemerken die Autoren, sei ein erhöhter Spiegel der 17-Ketosteroide im Urin ein guter Hinweis aber nicht Vorbedingung, ebenso nicht Hirsutismus.

Auch bei Corpus luteum-Insuffizienz konnten mit Cortisonbehandlung anovulatorische Zyklen in ovulatorische überführt werden. NETTER, LAMBERT u. ASCHHEIM berichten über 5 sterile Frauen, bei denen Chorionhormon (4 x 1500 I.E. pro Zyklus) ohne Erfolg geblieben war. Nach Applikation von 25 - 75 mg Cortison per os täglich kam es nach

einigen Monaten zu normalen Zyklen und zur Konzeption. Bei 2 weiteren Patientinnen konnte mit dieser Therapie kein Erfolg erzielt werden. Die Bremsung der ACTH-Produktion beseitigt nach Meinung der Autoren die Hyperandrogenie als Ursache der Corpus-luteum-Insuffizienz. Nach Tierversuchen amerikanischer Autoren könnte die Cortison-Verabfolgung aber auch eine vermehrte Gonadotropinausschüttung zur Folge haben.

MUNOZ-FERRER hatte Erfolg in der Behandlung von verlängerten anovulatorischen Zyklen mit einer kombinierten Therapie von Androgenen (bis 500 mg), Bluttransfusionen (300-2500 ccm) und täglichen Injektionen von 100 mg Vitamin B₁.

2. Auf das Zyklussystem ausgerichtete Therapie

Keine der folgenden Methoden erhält in der Literatur das einstimmige Lob der kausalen Therapie. Vielmehr wird versucht, einen Reiz zu setzen, um einen bestehenden circulus vitiosus zu durchbrechen oder mitunter, wie bei lebensbedrohlichen Blutungen, symptomatisch zu behandeln. In den letzten Jahren werden die Berichte zuversichtlicher und betonen, daß durch hormonale Behandlung weitgehend auf die Curettage, erst recht auf die Hysterektomie verzichtet werden könne, und Ovulation und Konzeption in einem die Therapie rechtfertigenden Prozentsatz erzielt wurden.

a) Vegetative Korrelationen

Ein sehr skeptischer Vorschlag aus dem Jahre 1942 von RUNGE, der meint, man könne schließlich versuchen, durch Dehnung der Cervix mit der Uterussonde oder einer Strichcurettage in der Zyklusmitte einen Reiz für das Ovar zu setzen, wird kaum noch befolgt.

Von GARZON ABAD wurde der Dilatation eine andere Bedeutung zugemessen: die der psychischen Beeinflussung. Sie könne so die Ovulation provozieren ebenso wie Insufflation, Sondierung und Biopsie. Er hält sogar außerhalb des Ovulationstermins die Ovulation durch Coitus für provozierbar. Es ist klar, daß diese Labilität des weiblichen Zyklus die Kontrolle jeglicher Behandlungsergebnisse erschwert.

Es wird auch nicht erstaunen, daß ZIOLKO bei 60 % von 85 neurotischen Frauen in der Basaltemperaturkurve Symptome einer Ovarialinsuffizienz fand, in angedeuteten biphasischen Zyklen als Zeichen einer relativen Corpus-luteum-Insuffizienz oder völlig monophasischem Temperaturverlauf, was auf anovulatorische Zyklen oder Follikelpersistenz hinweist. ELERT hält daher die Ausscheidung körperlicher Schäden oder seelischer bzw. geistiger Konfliktsituationen für viel wichtiger als die hormonale Therapie.

Über die physiologischen rhythmischen Schwankungen im vegetativen System im Verlauf des Zyklus berichtet ARTNER, der 54 Frauen im Alter von 19 bis 34 Jahren beobachtete. Blutbild, Blutzucker und Basaltemperatur zeigten gleichsinnig in der Follikelphase eine parasympathische, in der Gelbkörperphase eine sympathische Reaktionslage. Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen von DÖRING und FEUSTEL am Differentialblutbild überein. GOISIS sowie RAMOS, PEANO und GOMES betonen noch ein brüskes Absinken der Eosinophilenzahl zur Zeit der Ovulation, das bei anovulatorischen Zyklen fehle. Nach dem Schema von FERDINAND HOFF von den vegetativen Schaltsystemen sieht ARTNER die Ursache dieses regelmäßigen Wechsels darin, daß einmal bei Überwiegen des Parasympathicus, unterstützt durch die parasympathicomimetische Wirkung des Follikelhormons, in der Hypophyse eine Gegenregulation einsetze mit Bildung des luteinisierungshormons. Dieses wird ausgeschüttet zur Zeit der Ovulation, dem Maximum der parasympathischen Wirkung. Die zentralbedingte sympathische Reaktionslage wird durch das Corpus-luteum-Hormon mit seiner sympathicomimetischen Wirkung verstärkt und ruft nun über die Hypophyse die entgegengerichtete Phase hervor mit Bildung und Anreicherung des Follikelstimulierungshormons. Kurz vor dem Beginn der Blutung, am Höhepunkt der sympathischen Phase, wird dieses Hormon ausgeschüttet und bereitet eine neue Follikelphase. Von HUSSLEIN und GITSCH, die sich schon früher mit diesem Problem beschäftigten, erfahren wir noch, daß die Follikelphase sich fast immer durch Progesteron beeinflussen lasse, nicht aber die luteale Phase durch Follikelhormon. Wir erkennen darin einen Schutz gegen Störungen der Schwangerschaftsvorbereitung.

Einen weiteren Beitrag über die Beziehungen des Vegetativums zur Ovarialfunktion liefern PERRAULT und KIRSCH. Sie sprechen den chemischen Reizübertragungstoffen Histamin, Adrenalin und Acetylcholin eine wesentliche Mittlerrolle auf jeder Stufe des hormonalen Gefüges zu. Wiederholte Gaben von Adrenalin und Acetylcholin steigerten die Follikelhormonwirkung am Vaginalepithel, die andererseits durch Ganglienblockade vermindert oder aufgehoben werde. Bei hormopriven Kastraten komme es zugleich mit der Organatrophie zur Atrophie der sympathischen Ganglien. Dieser Zustand sei durch Hormongaben reversibel. Ergotamin und Atropin als Sympathico- bzw. Parasympathicolytica seien nach lokaler Instillation in der Lage, bei der Ratte die Oestrogenwirkung in kurzer Zeit zurückzubilden. Ebenfalls im Tierversuch eigneten sich lokale Gaben von Adrenalin und Acetylcholin dazu, ohne Hormonwirkung die gonadotrope Funktion der Hypophyse auszulösen. Es wird vermutet, daß freiwerdendes Adrenalin die Abgabe aufgespeicherter Hormonmengen veranlasse.

Auf diesem Mechanismus beruhe auch der Prostigmintest SOSKINS, der vor einer Hormonbehandlung hypothalamischer oder hypophysärer Störungen empfohlen wird, allerdings mit dem Hinweis, daß diese Therapie praktisch noch nicht ganz übersehbar sei.

In diesem Zusammenhang interessiert noch eine Arbeit CONTI's über die Histaminbindungsfähigkeit, die im Postmenstruum ausgeprägt, allmählich abnimmt und prämenstruell ihr Minimum erreicht. Sie fehlt bei Frauen mit prämenstruellen Erscheinungen und Patientinnen mit allergischen Zuständen.

Aus diesen z.T. schon länger bekannten Tatsachen ergeben sich Konsequenzen für die Therapie. TIETZE verordnete Strychnin als Tinktur 2 x 5 bis 3 x 10 gtt täglich für mehrere Wochen, "abzielend auf eine Steigerung der Reflexerregbarkeit und seine allgemeine stimulierende Wirkung", um eine Ovulation zu begünstigen. KNEER empfiehlt bei der sekundären Amenorrhoe Pilocarpin und Physostigmin, Pulsatilla und Bindegewebsmassage der reflektorischen Zonen. BUSCHBECK gibt Prostigmin zur Behandlung der generativen Ovarialinsuffizienz an.

b) Die Infiltration des oberen Halsganglion

Ein anderer Weg, über das Diencephalon und die Hypophyse auf die Ovarien einzuwirken, wird von französischen und spanischen Autoren beschrieben (NETTER & LAMBERT, PIRARD, FOIX & PANIZZA). Sie gehen übereinstimmend davon aus, daß efferente Fasern des Ganglion cervicale superior über den Plexus caroticus den Hypophysenvorderlappen und das Diencephalon erreichen. Durch Infiltration des Ganglions mit einer Technik nach ALBANESE erwarten sie eine Herabsetzung des Gefäßtonus und mit stärkerer Durchblutung der Hypophyse und des Zwischenhirns eine Aktivierung der Gonatropinproduktion. Die Erfolge seien gut bei der Behandlung der Amenorrhoe hypophysothalamischen Ursprungs und bei fehlender Ovulation. Die erste Infiltration sei wirksamer als spätere Ganglienblockaden.

c) Die Ovarialhormone

Bei der Therapie müssen außer den im Vordergrund stehenden Beschwerden (Sterilität, Tempoanomalie, Stärke und Dauer der Blutung) die vorhandenen Hormonspiegel berücksichtigt werden. Weiter ist es von entscheidender Bedeutung, welcher Zeitpunkt und welche Dosis zur Behandlung gewählt werden. Die z.T. sehr stark differierenden Angaben in der Literatur beruhen auf unterschiedlichen theoretischen Vorstellungen der Wirkungsweise. Es werden Oestrogene oder Gestagene allein oder zusammen gegeben je nach der vorhandenen Hormonproduktion entsprechend der quantitativen Zyklusauffassung, der die qualitative gewichen ist (KAUFMANN, HOFFMANN und UHDE, RUST, BUCHHOLZ). Dabei wird also die Ursache einer funktionellen Regelstörung, wie der anovulatorische Zyklus es ist, nicht nur in dem Mangel eines Hormons z.B. des Corpus-luteum-Hormons gesehen, sondern auch in der unphysiologischen Relation von Follikelhormon und Follikelstimulierungshormon (DUPRAZ) oder Follikelstimulierungshormon und Luteinisierungshormon (HOLMSTROM). Durch therapeutische Hormongaben kann ein solcher Zustand verschlimmert oder gar herbeigeführt werden.

In ihrer Wirkung sind die Hormone voneinander abhängig. Von den Ovarhormonen sagt FRANKEN: "Es scheint bei erhöhtem Oestrogen-

spiegel das Progesteron die Ovulation zu begünstigen, während bei niedrigem Oestrogenspiegel die Ovulation durch Progesteron verschoben wird." Er betont auch, daß das Gelbkörperhormon allein keine gegensätzliche Wirkung zum Follikelhormon entfalte, wohl aber mit Androgen gemeinsam eine relative Hyperfollikulinie verringere. KAISER scheint allerdings weniger eine unterstützende als eine ähnliche Wirkung dieser beiden Hormone anzunehmen. Er verordnet:

Ab 9. Tag 1 mg Nortestosteron, 8 Tage lang, oder
ab 9. Tag 5 mg Progesteron , 4 Tage lang;

oder: am 20. Tag 6 x 5 mg Nortestosteron oral für 6 Tage
oder 50 mg Progesteron-Kristallsusp. i.m.
am 20. Tag;

oder: am 24. Tag 4 x 5 mg Nortestosteron oral
oder 25 - 50 mg Progesteron i.m.

Er sagt, daß die Form der Medikation nicht wichtig sei, dagegen müsse beachtet werden, daß die Hormonwirkung vor der Menstruation wieder abklinge.

1. Das Progesteron:

Da der anovulatorische Zyklus sehr oft mit einer Hyperoestrogenie einhergeht, könnte die Therapie mit Progesteron als Substitutionstherapie aufgefaßt werden, durch die nur das Endometrium transformiert und damit eine verstärkte Blutung zum Stehen gebracht werden kann, während die Follikel unbeeinflusst bleiben. Diese Ansicht wird heute noch von FÖLLMER und BERNHARD vertreten, die das Kombinationspräparat Lutrogen (Hoechst) nur zur Behandlung des anovulatorischen Zyklus in der beginnenden Menopause verwenden.

Die alte Auffassung, Progesteron verhindere eine Ovulation, wurde noch 1956 von PINCUS bestätigt. Er berichtet, daß, allerdings mit der sehr hohen Dosierung von 300 mg Progesteron täglich oral vom 5. bis 25. Zyklustag bei Patientinnen mit biphasischem Zyklus keine Konzeption stattfand. Er untersuchte außerdem 15 Steroide

in der Absicht, ein physiologisches Mittel zur Empfängnisverhütung zu finden. Seit es jedoch PFEIFFER gelang, mit Progesteron häufiger als mit Gonadotropinen beim Affen eine Ovulation auszulösen, auf die eine Corpus-luteum-Bildung folgte, sowie nach den Versuchen von EVERETT, ROTHSCILD, IRVING und FRAPS und SAWYER, fand das Corpus-luteum-Hormon in der Klinik auch bei dieser Indikation Anwendung und Erfolg.

Über den geeigneten Zeitpunkt der Medikation geben die Untersuchungen von KAUFMANN und OBER, KLEIN und WEBER Aufschluß. Sie wiesen einen Anstieg des Progesterongehaltes im Blut kurz vor der Ovulation nach und dachten an einen ursächlichen Zusammenhang dieser Tatsache mit dem Follikelsprung. So empfiehlt KAISER kleine Progesterondosen vom 8. bis 12. Zyklustag oder noch länger, auch einmalige Progesteronverabreichung am 24. Zyklustag.

HOLMSTROM hielt den 24. Zyklustag geeignet für eine einmalige Gabe v. 25-50mg Progesteron (Proluton Schering). Wurde lediglich das Endometrium umgewandelt, so erfolgte eine Blutung nach 4 Tagen. Kam es aber zu einer Ovulation, trat die Blutung erst 14 Tage später ein. Die Regel blieb aus bei Gravidität oder Insuffizienz des Endometriums. Bei 13 Patientinnen mit primären und 10 Patientinnen mit sekundären anovulatorischen Zyklen sah er nur 4 Mißerfolge, von denen 2 organisch zu erklären waren, während eine Patientin sich der Menopause näherte. Auftretende Recidive ließen sich mit erneuter Progesteronzufuhr prompt beheben. Eine Prognose konnte bald gestellt werden durch ein neues, in HOLMSTROMs Laboratorium erarbeitetes Verfahren, das an infantilen Mäusen einen Anstieg des Follikelstimulierungshormons im Blut zeigte. Über die Wirkungsweise seiner Therapie äußert sich HOLMSTROM, daß sie nicht nur eine Substitutionstherapie sei, sondern eine Kettenreaktion auslöse mit dem Endergebnis der spontanen Ovulation.

SWARTZ und SEEGAR behandelten 15 Patientinnen in der von HOLMSTROM angegebenen Weise. 8 Patientinnen zeigten Ovulationen, es blieben aber nur 3 Dauererfolge. Die Autoren erkennen auf Grund der Behandlungsergebnisse dem Progesteron keine ovulationsauslösende Wirkung zu wegen der in einem bestimmten Prozentsatz zu erwartenden spontanen Normalisierungen.

RUST gelang es auch nicht den Erfolg HOLMSTROMS "nur mit annähernd gleichem Effekt nachzuahmen." Er teilte seine Patientinnen, die er sorgfältig auswählte und 6 Monate lang vor der Behandlung beobachtete, ebenfalls in eine Gruppe mit primärer Form (14 Patientinnen) und eine Gruppe mit sekundärer Form (21 Patientinnen) ein. Dabei konnte er Ovulationen schließlich dann nachweisen, wenn er täglich 5 mg Progesteron (Proluton Schering) nach Beendigung der letzten funktionellen Blutung gab und am 8. bis 10. Tage 20 mg injizierte. Er vereinfachte diese Therapie bei gleichem Erfolg, indem er am letzten Tag einer Blutung 30 mg und am 8. Tag, also kurz vor der zu erwartenden Ovulation, nochmals 30-35 mg Depot-Progesteron als Oxy-Progesteronkapronat verabreichte. Die protrahierte Wirkung dieses Präparates beträgt etwa eine Woche.

RUST erzielte bleibende Erfolge mit 60 % im Mittel, genauer 75,1 % bei der sekundären Form und 35,7 % bei der primären Form, der ja meist eine endokrine oder anatomische Ursache zugrunde liegt. In der Deutung seines Erfolges ist er zurückhaltend und nimmt eine Regulierung durch quantitative Verschiebung des Wirkungsmechanismus des Hypophysenvorderlappens an.

Bei den eben genannten Autoren ist die niedrige Dosis des Progesteron wohl deswegen gewählt worden, weil eine vorhandene aber ungenügende Progesteronproduktion bei den Patientinnen angenommen wurde. Nach Untersuchungen von OBER, KLEIN und WEBER bildet das Corpus luteum in den 12-14 Tagen seiner Funktion 200 mg Progesteron und wahrscheinlich 10 mg Oestradiol, ohne das das Progesteron nicht wirken kann.

TIETZE veröffentlichte 1949 Einzelfälle, an denen er zeigen wollte, daß anovulatorische Zyklen zum Krankheitsbild der juvenilen Blutungen gehören, und daß mit dem Auftreten von biphasischen Zyklen auch die Blutungen ein physiologisches Maß annahmen. Er erreichte dies durch

- a) je 3 x 5 mg Luteocyclin-Tabl. am 14. bis 16. Tag

post menstr. und

1 x 5 mg Luteocyclin-Tabl. am 17. Tag post menstr.

Wenn die Kurve bis zum 21. Tag monophasisch verlief

- | | | |
|----|--------------------|----------------|
| b) | 2 x 10 mg Proluton | am 21. Tag und |
| | 2 x 5 mg Proluton | am 22. Tag. |

2. Die kombinierte Oestrogen-Progesteron-Therapie:

OBER verordnet Ovarhormone beim anovulatorischen Zyklus in gleicher Weise wie bei Oligomenorrhoe: 200 mg Progesteron und 10 mg Oestradiol parenteral, die in 14 Tagen zur Wirkung kommen sollen, und zwar entweder beides als Kristallsuspension oder Progesteronkristalle und Oestradiol in öliger Lösung als Oestradioldipropionat mit einer Wirkungs-dauer von 14 Tagen. KAISER fügt noch hinzu, daß die Wirkungs-dauer beider Komponenten gleichzeitig aufhören müsse. Er führt folgende Schemata zur Ovulationsauslösung an:

- | | |
|------|---|
| | 10 mg Oestrogen in öliger Lösung am 1. Tag |
| mit | 125 mg Oxyprogesteron-Kabr. in öliger Lösung i.m. |
| oder | 10 mg Oestradiolkristallsusp. etwa am 6. Tag nach |
| | Beendigung der Blutung |
| mit | 50 mg Progesteron-Kristallsusp. am 16. Tag. |

Für die Regulierung der Tempoanomalie empfiehlt er, wenn eine Indikation dazu bestehe:

- a) beim verkürzten anovulatorischen Intervall, dem ein vorzeitiger Oestrogenabfall zugrunde liegt:
 spätestens 2 Tage vor der erwarteten Blutung
 0,02 mg Aethinyloestradiol 6 Tage lang,
 etwa am 18. Tag des Zyklus
 5 mg Nortestosteron oral 6 Tage lang.
- b) Bei der zu seltenen anovulatorischen Blutung:
 3 x 2 mg Oestradiolbenzoat + 20 mg Progesteron i.m.
 zwischen dem 20. und 26. Zyklustag.

Bei stärkerem Oestrogenmangel:

- | | |
|------|---|
| | 10 mg Depotoestrogen in öliger Lösung am 1. Tag |
| | 125 mg Oxyprogesteron-Kabr. i.m. am 16. Tag |
| oder | |
| | 10 mg Oestradiol-Kristallsusp. am 1. Tag |
| | 50 mg Progesteron-Kristallsusp. am 16. Tag |

- c) Bei Zyklen von unterschiedlicher Länge, die meist durch Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie hervorgerufen werden: 5 (- 10) mg Nortestosteron täglich vom 14. bis 25. Zyklustag evtl. mit 0,02 Aethinyloestradiol.

Diese Dosierung sei so hoch gewählt, damit die Blutung nicht vor Absetzen der Medikation beginne. Darauf müsse eine zyklusgerechte Behandlung mit Progesteron erfolgen. Höhere Dosierung gibt FINKLER an, die eine Routinemethode zur Behandlung ovarieller Funktionsstörungen und Sterilität empfiehlt, bei der der Zyklus nachgeahmt wird:

20 mg Oestradiolvalerianat (Progynon-Depot) und 14 Tage später
250 mg Oxyprogesteronkabr. (Proluton-Depot)
+ 5 mg Oestradiolvalerianat.

Bei eigener, aber zu geringer Hormonbildung seien auch kleinere Dosen ausreichend.

Andere Dosierungen mit Erfolgsgabe finden wir bei:

SIEGLER:

0,15 mg Aethinyloestradiol oral tägl. über 20 Tage
20-60 mg Progesteron buccal vom 14. Tag an für 10 Tage
Ergebnis: Von 36 Patientinnen zeigten 12 ovulatorische
Zyklen, 2 Graviditäten.

BUCHHOLZ:

10 mg Depotprogynon mit 50 mg Luteosid
Behandlungsdauer 5-15 Monate
Ergebnis: Von 36 Patientinnen, davon 16 mit Kinderwunsch,
10 Graviditäten.

NAJMR und KOS:

1 mg Agofollin am 20. Zyklustag
je 10 mg Agolutin am 21. und 22. Zyklustag
Ergebnis: Von 14 Patientinnen: 12 reguläre Zyklen,
6 Schwangerschaften.

Bei der kombinierten Oestrogen-Progesteron-Therapie gleicht das Follikelhormon einen vorhandenen Mangel aus und schafft die Voraussetzung für die Progesteronwirkung, die darin besteht, daß sie durch die periodischen Gaben des Corpus-luteum-Hormons den Hypothalamus an einen Rhythmus gewöhnt, der nach OBER für den Ovulationsmechanismus offenbar von entscheidender Bedeutung ist.

3. Die Oestrogene ("Umschalteffekt", "Rebound-Effekt")

Von anderen Autoren, die Oestrogene allein gaben, wird bei stoßartiger Verabfolgung von einem "Umschalteffekt", bei langfristiger Applikation von einem "Rebound-Effekt" berichtet.

Durch einmalige Gabe einer höheren Dosis von Follikelhormon gelang es zuerst HOHLWEG 1934 bei Ratten eine Ovulation auszulösen. BUSCH-BECK und KNEER stellten fest, daß man auch beim Menschen durch einmalige hohe Oestrogengaben den Follikel zur Reifung und Ovulation bringen könne. Sie injizierten am 5. Zyklustag 5 mg Cyren B forte. Tritt nach dreimaliger Wiederholung dieser Therapie keine Schwangerschaft ein, empfehlen sie eine Behandlung mit Gonadotropinen.

Eine neue Applikationsweise zur Behandlung des anovulatorischen Zyklus geben KUPPERMANN und Mitarbeiter an: Sie spritzten 20 mg Oestrogenverbindungen ("equine") intravenös. In Frage kommen nur Patientinnen mit normaler Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktion sowie verminderter Follikelhormonproduktion. Nach ihrer Ansicht stimuliert das Follikelhormon die Abgabe von Luteinisierungshormon (LH) sowohl über die Hypophyse als auch über das Diencephalon. Auf beiden Wegen werde die "LH-Falltür" geöffnet. Das LH induziere dann die Ovulation. Die intravenösen Gaben von Oestrogen sollen einen zu niedrigen endogenen Follikelhormonspiegel auf den Schwellenwert heben, der zur Stimulation der LH-Abgabe notwendig ist. Die Therapie wird 14 oder mehr Tage nach einer Periode ausgeführt, die spontan aufgetreten oder durch Progesteron hervorgerufen sein kann. Von 30 so behandelten Frauen mit anovulatorischem Zyklus zeigten 16 Ovulationen. 13 von diesen Frauen führte Kinderwunsch zur Behandlung. Von ihnen wurde 6 gravid.

12-48 Stunden nach der Injektion sollten Cohabitationen stattfinden. Der Behandlungserfolg wurde außer bei Schwangerschaft erkannt, wenn

am ersten Tag der folgenden Periode das Endometrium sekretorisch war. Er konnte als wahrscheinlich angenommen werden bei Anstieg der Basaltemperatur 1-3 Tage nach der Injektion, Zunahme der Pregnandiolausscheidung 7-10 Tage nach der Injektion, und wenn 12-16 Tage nach der Injektion die Mestruation eintrat.

Kommt keine Ovulation zustande, muß an eine verdickte Ovarialkapsel gedacht werden, auch wenn die Symptome des Stein-Leventhal'schen Syndroms noch nicht in Erscheinung treten. Eine Wiederholung der Applikation erhärtet die Diagnose. Von 15 Patientinnen, bei denen die Keilexcision durchgeführt wurde, zeigten 7 eine verdickte Kapsel ohne Zeichen des Stein-Leventhal'schen Syndroms.

Mit einem protrahierten Oestrogenstoß (je 75 mg Stilböströl an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) erzielte WENNER bei 18 von 23 Frauen eine Ovulation. ELERT verabreicht am 12. und 14. Tag je 5 mg Oestradiolester i.m. mehrere Monate lang.

KAISER schlägt folgende Medikation vor:

Am 9., 10., 11. Tag einmal 0,25 mg Stilben oral

und

am 12. und 13. Tag zweimal 0,25 mg Stilben oral

oder

am 11. und 13. Tag zweimal 2,5 mg Stilben i.m.

NUNEZ lehnt die Wirkung des Oestrogenschocks durch eine einmalige Applikation jedoch entschieden ab. Er injizierte 30 sterilen Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen am 10. oder 12. Zyklustag 10 mg Oestradiolbenzoat und beobachtet in keinem Falle, auch nicht bei Wiederholung des Versuchs während mehrerer Zyklen eine Änderung des Verlaufs der Basaltemperaturkurve. Er behauptet außerdem nach Versuchen an 14 Patientinnen, daß auch bei fortgesetzten Follikelhormongaben in der Klinik keine eindeutige hemmende Wirkung auf die Hypophyse festzustellen sei wie in Tierversuchen.

Einen "Rebound-Effekt" konnte BUSCHBECK 1957 bei einer Frau mit hypophysär bedingte Amenorrhoe post partum hervorrufen. Er

gab über lange Zeit (5 Monate) Oestradiolvalerianat als Progynon-Depot, um die Hypophyse zu bremsen, dazu Oxy-progesteron-kapronat als Proluton-Depot zur Abschirmung der Oestrogen-Nebenerscheinungen. Ob das Gestagen sich außerdem an dem Hypophyseneffekt beteiligt, und ob es sich in die Corticoid-Synthese einschaltet, bleibt noch offen. Abrupte Unterbrechung der Medikation und dadurch bedingter rascher Hormonabfall wirken auf die Hypophyse als Impuls zur Gonadotropin-Ausschüttung, als deren Folge spontan echte Menstruationen auftreten.

4. Die juvenile Blutung und die glandulär-cystische Hyperplasie

beruhen auf anovulatorischen Vorgängen. Sie belästigen die Betroffenen durch starke und unregelmäßige Blutungen.

Therapievorschläge zur Regulierung des Tempos sind oben bereits erwähnt worden. Auch alle anderen bisher besprochenen Maßnahmen zur Auslösung einer Ovulation sind bei diesem Krankheitsbild nach Bedarf anzuwenden. Ihnen muß aber die Blutstillung vorausgehen, die jetzt besprochen werden soll.

Außer bei sehr jungen Patientinnen sollte beim ersten Auftreten einer ausgedehnten funktionellen Blutung aus diagnostischen und therapeutischen Gründen eine Curettage vorgenommen werden, die in vielen Fällen zur Heilung genügt. Bei einem Recidiv wird aber heute allgemein die "hormonale Curettage" angewandt, d.h. durch Hormongaben wird nach der Blutstillung die Schleimhaut in einem blutungsfreien Intervall von 8-10 Tagen transformiert und danach wie bei der echten Menstruation abgestoßen.

Einige Behandlungsmethoden folgen:

RICHTER (1947)

50 mg Progesteron-Kristallsusp.	(Lutocyclin) in einen Glutaeus
100 mg Testosteronpropionat	(pernandrenkristallsusp) in den
	anderen Glutaeus

HELD (1950)

5 mg Ovocyclin i.m.

10 mg Lutocyclin 3-5 mal in zweitägigen Intervallen

oder

5 mg Ovocyclin i.m.

1 mg Ovocyclin + 10 mg Lutocyclin 3-5 mal in zweitägigen
Intervallen

oder

1 mg Follikelhormon + 10 mg Progesteron alle 2 Tage 3-5 mal.

TIETZE (1951)

25 mg Testoviron, mehrmals zu injizieren, Nachbehandlung
mit Prolan.

BOVERI (1954)

6 mg Oestron)

50 mg Progesteron) Mischampulle 5 Tage lang zu geben.

25 mg Testosteron)

KAUFMANN (1955)

20 mg Oestradiol-dipropionat in öliger Lösung

200 mg Progesteron als Kristallsusp.

POTS (1955)

10 mg Oestradiolbenzoat

125 mg Oxyprogesteronkapronat

GREENBLATT (1956)

1,66 mg Oestradiolbenzoat)

25,00 mg Progesteron) in öliger Lösung

25,00 mg Testosteronpropionat)

Die Dosis kann nach 2-4 Tagen wiederholt werden.

OBER (1957)

10 mg Oestradiolmonobenzoat als Kristallsusp. (Korngröße
wechselnd)

200 mg Progesteronkristalle (Korngröße 0,02 bis 0,1 mm).

KAISER (1958)

Bei Blutungen, die 2-3 Wochen bestehen:

10 mg Oestradiolbenzoat
 200 mg Progesteron-Kristallsusp. Mischpräparat i.m.
 oder
 10 mg Depotoestrogen in öliger Lösung
 2 x 250 mg Oxyprogesteron-Kapr. i.m. etwa 2 Tage nach
 Ende der Blutung,
 oder
 oral 2 x 0,02 mg Aethinyloestradiol) 10 Tage lang
 + 2 x 5,00 mg Nortestosteron)

Bei Blutungen, die länger als 3 Wochen bestehen, ist häufig keine Functionalis mehr vorhanden. Dann genügt 10 (-20) mg Oestrogen-depot, das die Epithelisierung der Schleimhaut fördert. Nach 2-3 Wochen muß eine zyklusgerechte Progesteronbehandlung folgen.

Der Erfolg einer solchen Behandlung ist nach OBER so sicher, daß er bei 409 Fällen nur 4 ungeklärte Versager zählte. Im Mittel erfolgte die Blutstillung nach 30 Stunden. Es kann also, wenn die Hormontherapie nicht anspricht, auf eine organische Ursache der Blutung geschlossen werden. Die anderen Autoren geben ähnlich günstige Resultate an. Einem Recidiv kann um den 20ten bis 28ten Tag herum durch erneute Behandlung begegnet werden, wenn die Basaltemperaturkurve keinen Anstieg zeigt. Außerdem darf nicht vergessen werden, daß auch diese Regelstörung seelisch bedingt sein und entsprechende Behandlung erfordern kann. Die Hysterektomie ist bei dieser Indikation überflüssig geworden, und die Radiumbehandlung wird auf über 40jährige Patientinnen beschränkt.

Eine wesentliche Behandlungsmethode der glandulär-cystischen Hyperplasie möchte ich in einem besonderen Abschnitt besprechen, da sie nicht nur hier, sondern überhaupt zur Therapie des anovulatorischen Zyklus angewandt wird:

d) Die Therapie mit Gonadotropinen

Wir unterscheiden Serumgonadotropin, das in seiner Wirkung dem

Follikelstimulierungshormon gleicht, und Choriongonadotropin, das dem Luteinisierungshormon ähnlich ist. Serumgonadotropin wird vor der Behandlung mit Choriongonadotropin nur bei starkem Oestrogenmangel gegeben, was durch Untersuchungen des Cervixsekretes und des Vaginalsmears zu klären ist. Diese Proben zeigen ebenfalls an, wieviel Serumgonadotropin angewandt werden muß, bis eine gute Follikelhormonwirkung erreicht ist. Bei der Hyperfollikulinie genügt die Behandlung mit Choriongonadotropin (WILL, KAISER u.a.). Eine sekretorische Schleimhaut nach dieser Therapie ist Zeichen einer Luteinisation, da das Chorionhormon nur auf das Ovar und nie direkt auf die Uterusschleimhaut einwirkt (FÖLLMER). Ein Erfolg kann nicht erwartet werden bei herabgesetzter Ansprechbarkeit des Ovars (z.B. durch Thyreotoxikose, Toxine) (FÖLLMER), bei Vorhandensein von Follikelhormon produzierenden Tumoren, bei ovariellen Fehlbildungen (WAHLEN und BERGMAN) und Erschöpfungszuständen der Keimdrüsen (STAEMMLER).

Außerdem muß bedacht werden, daß Gaben von Serumgonadotropin über lange Zeit Ovarialcysten hervorrufen können. Einige Behandlungsschemata für die Behandlung wegen Sterilität bei anovulatorischem Zyklus folgen:

RYDBERG und PEDERSEN-BJERGAARD:

3000 I.E.	Serumgonadotropin	5 Tage lang
1500 I.E.	Choriongonadotropin	3 Tage lang

MANLIO-GORI:

Dosis wie RYDBERG

Ergebnis: 2 Patientinnen mit anovulatorischer Sterilität:

nach 2 Zyklen Gravidität

3 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe:

nur Blutungen ohne Schleimhauttransformation

SIEGLER:

Dosis wie RYDBERG

Ergebnis: 31 Patientinnen:

4 mal Gravidität, davon 2 Aborte

FIKENTSCHER:

- 3 mal 1000 I. E. Serum-Gonadotropin in der ersten Zyklushälfte
im Abstand von 4 Tagen
- 2 mal 1000 I. E. Chorion-Gonadotropin in der zweiten Zyklushälfte
im Abstand von 2 Tagen

gleichzeitig physikalische Therapie in Form von Kurzwellenbestrahlungen, Moorbädern oder Fangopackungen. Nach einer anschließenden Pause von 3 Monaten Wiederholung der Therapie, wenn keine Konzeption eintrat oder der Zyklus sich nicht normalisierte.

Wenn der Erfolg auch danach ausbleibt, verabreicht er Follikel- und Gelbkörperhormon 2-3 Monate lang und unternimmt dann wieder einen Versuch mit Gonadotropinen.

WILL:

- a) 1000 IE Choriogonadotropin am 11., 12., 13. Tag:
1 Patientin, Konzeption nach 5 Monaten
- b) 1000 IE Serumgonadotropin am 2., 8., 14. Tag:
1 Patientin nach 3 solchen Behandlungen
Konzeption 2 Monate darauf

KAISER:

- 3 x 2000 I.E. Serumgonadotropin am 1., 3., 5. Tag
- 3 x 1000 I.E. Serumgonadotropin am 7., 9., 11. Tag
- 6 x 1000 I.E. Choriogonadotropin am 7., 9., 11., 13.,
15., 17. Tag

oder

- nur 1000 bis 2000 I.E. Choriogonadotropin
am 12., 13., 14. Tag

OBER:

- 5 x 2000 I.E. Serumgonadotropin in zweitägigem Abstand
- 3 x 5000 I.E. Choriogonadotropin in zweitägigem Abstand

FÖLLMER und BERNHARD:

- 3-5 mal 1000 I.E. Choriogonadotropin (Chorioman) ab 17. Tag.

Ergebnis: 1 Patientin, nach Therapie über 6 Zyklen Schwangerschaft
1 Patientin, 6 Monate Therapie, 12 Monate später Konzeption

TSCHERNE:

3 x 200 I.E. bis) Serumgonadotropin (Anteron) zwischen
 5 x 1000 I.E.) 9. und 14. Tag bis 18. Tag
 2-3 x 1000 5000 I.E. Choriogonadotropin (Primogonyl),
 bei langfristiger Follikelpersistenz nur Choriogonadotropin.
Ergebnis: 8 Patientinnen: 4 wurden sogleich, die anderen
 4 während eines halben Jahres schwanger.

IRAGASHI u.a.:

3 x je 1500 E. Anteron ab 10. Zyklustag
 wenn erforderlich weitere 1000, 1500 oder 3000 E. Anteron täglich.
 3 x je 1500 E. Choriogonadotropin innerhalb 6 Tagen.
 Die Anteronbehandlung wird auch hier nur bei Oestrogenmangel
 gegeben. Sie wird unterbrochen, wenn die Basaltemperaturkurve
 steigt, wenn auf insgesamt 15000 E. kein Erfolg am Cervixtest
 (Bestimmung der Sekretmenge) festzustellen ist, oder wenn die
 Ovarien sich vergrößern.

Bei der Behandlung der glandulär-cystischen Hyperplasie wird von
 FÖLLMER bereits während der Blutung mit Gonadotropingaben
 begonnen. Er injiziert täglich 2000 R.E. bis insgesamt 8000 - 10 000
 R.E. und beobachtete einen Blutungsstillstand nach 4-6 Tagen.
 7-9 Tage später setzte eine normale Menstruation ein. In vielen
 Fällen hielt die Normalisierung über mehrere Monate an. Rückfälle
 ließen sich durch Wiederholung der Therapie gut beeinflussen. Bei
 kurzfristig recidivierender glandulärer Hyperplasie empfehlen sich
 prophylaktische Gaben von 1000 R.E. täglich vom 14. bis 16. Zyklus-
 tag bis insgesamt 3000 bis 5000 R.E.

STAEMMLER sah bei einer Dosierung von 25 000 bis 70 000 E.
 Choriogonadotropin (Primogonyl) nur in einigen Fällen Beendigung
 der Blutung und sekretorische Umwandlung des Endometriums.

Die übrigen Autoren sehen in der Gonadotropinbehandlung nur eine
 Vorbeugungsmaßnahme gegen erneute Blutungsstörungen.

WILL weist darauf hin, daß manche Autoren den Zeitpunkt der Ver-
 abreichung für sehr wichtig halten. Je sprungbereiter der Follikel ist,

umso leichter luteinisiert er. Es müsse also versucht werden, ihn in der Zeit seiner höchsten Funktion zu treffen.

BÜTTNER hielt den 17. bis 23. Tag für günstig.

TIETZE gab mit Erfolg am 20., 22., 24. und 27. Tag je 1500 E. Choriongonadotropin (Physex) oder je 2000 E. Prolan, gegebenenfalls mehr.

WILL konnte mit 1000 I.E. Serumgonadotropin am 10. Tag und je 1000 I.E. Choriongonadotropin am 14., 16., 18. und 20. Tag ovulatorische Zyklen hervorrufen.

WAHLEN verabreicht an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 600 I.E. Choriongonadotropin (Pregnyl), allerdings nur in einem Alter, in dem reife Follikel zu erwarten sind. Während der Pubertät und im Praeklimakterium könne nicht mit einem Erfolg gerechnet werden.

Dennoch gaben BERGMAN und WAHLEN im gleichen Jahre eine Arbeit heraus über eine Beobachtung an Patientinnen im Alter von 38-52 Jahren, die also im Durchschnitt 44 Jahre alt sind. Sie gaben 10 Frauen mit glandulär-cystischer Hyperplasie kurz vor einer Laparotomie (meist wegen Uterus myomatosus) an 2-5 aufeinanderfolgenden Tagen 600-1500 I.E. Choriongonadotropin (Pregnyl). 8 mal zeigten sich frische Corpora lutea, 2 mal große Follikelcysten mit dicker Granulosaazellschicht. An 10 nicht vorbehandelten Kontrollfällen ließen sich keine Gelbkörperbildungen nachweisen. Die Autoren sprechen daher die feste Vermutung aus, daß Pregnyl ein wirksames Mittel zur Ovulationsauslösung und Corpus-luteum-Bildung bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen sei.

e) Die Keilexcision

Für die Keilexcision werden von fast allen Autoren, die sie nennen, nur große graue polycystische Ovarien (Stein-Leventhal'sches Syndrom) als Indikation angesehen (SCAGLIONE, BERGMAN, BOVERI, SIEGLER, MURRAY).

SIMMONS und RAYMAR halten dagegen überhaupt bei anovulatorischen Zyklen von operativer Freilegung der Ovarien mit evtl. Keilexcision mehr als von Hormonkuren. BERGMAN führt die Keil-

resektion erst nach vergeblicher Hormonbehandlung durch.

Über Erfolge berichten:

BOVERI: 78 % normale Menstruationen

IEGLER: von 10 Patientinnen zeigten 8 ovulatorische
Zyklen, davon wurden 6 gravide.

f) Die Bestrahlung

Über die Therapie mit Röntgenstrahlen sind die Meinungen am stärksten entgegengesetzt. Die Verfechter geben so günstige Erfolgsstatistiken an, daß es den Gegnern nicht leicht wird, beweisende Gegenargumente vorzubringen.

So berichtet KAPLAN über eine 30jährige Erfahrung mit Röntgenstrahlenbehandlung an 700 unfruchtbaren Frauen, bei denen alle anderen therapeutischen Maßnahmen versagt hatten. Diese Frauen bekamen rd. 400 Kinder und 26 Enkelkinder, die mindestens 10 Jahre lang beobachtet wurden. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 18 und 40 Jahren, die Sterilität dauerte 5-17 Jahre. Alle Kinder der ersten und zweiten Generation sollen körperlich und geistig gesund sein. KAPLAN bestrahlte in 3 Sitzungen im Abstand von 7 Tagen mit 180-200 kV, 10 MA, 0,5 mm Kupfer + 1 mm Aluminiumfilter und 50 cm FH-Abstand. Die Strahledosis für jedes Ovar betrug 50 r von vorn, 75 r von hinten und dann wieder 50 r von vorn mit 8 x 10 oder 10 x 15 cm Feldgröße. Die Hypophyse bekam mit 5 cm Kreisfeld 3 x 75 r.

Mit der gleichen Technik behandelten FERIN, LIESSE und RENAER 6 Frauen, von denen 3 gravide wurden. Sie sind der Meinung, daß mit der Diathermie analoge Effekte zu erzielen seien, die sie in 40 Sitzungen verabreichten, 8 im Monat, abwechselnd auf Hypophyse und Ovar. Von 3 Fällen zeigten 2 Erfolge.

HAMAN versuchte dreierlei Dosierung:

a)	140 kV	b)	200 kV	c)	135 kV
	15 MA		15 MA		5 MA
	225 r		300 r		212 r
	47 mm Kupfer		47 mm Kupfer		6 mm Aluminium-
	5 mm Alum.Filter		5 mm Alum. Filter		Filter

Feldgröße:

Ovar:	20 x 20 cm	20 x 20 cm	20 x 20 cm
Hypophyse:	5 x 5 cm	5 x 5 cm	3 x 3 cm

Das Alter seiner Patientinnen variierte zwischen 18 und 36 Jahren. Die Amenorrhoe betrug 1 bis 27 Monate. Einige Patientinnen wurden mit Schilddrüsenpräparaten und Oestrogenen vorbehandelt. Die Ergebnisse waren folgende:

Ther.	für Amenorrhoe	für Sterilität
a)	11 Patientinnen - 11 Heilungen	5 Pat. - 3 Schwangersch.
b)	10 Patientinnen - 6 Heilungen	5 Pat. - 4 Schwangersch.
c)	11 Patientinnen - 6 Heilungen	8 Pat. - 5 Schwangersch.

RUBIN bemerkt dazu, daß er eine Vergleichsstatistik von 1000 unfruchtbaren Frauen verfolgt habe, von denen ohne Behandlung nur 4-6 % schwanger wurden, so daß die hohe Zahl der Konzeptionen nach der Strahlenbehandlung tatsächlich auf diese zurückzuführen sei. Er sieht darin eine Berechtigung dieser Methode.

Eine einzige Patientin HAMANS, die 27 Jahre alt war, kam im Anschluß an die Bestrahlung in die Menopause. HAMAN ist der Ansicht, daß der Grad ihrer Ovarialinsuffizienz schon vor der Therapie irreversibel gewesen sei.

Im Verlauf der Diskussion wurde noch erwähnt, daß sexuelle Enthaltsamkeit, vor während und etwa 3 Monate nach der Behandlung gefordert werden müsse, um embryonale Mißbildungen zu verhindern. Die Therapie solle daher im Anschluß an eine Menstruation beginnen. Bei manchen sterilen Paaren ist der Faktor der zeitlichen Abstinenz sicher nicht ohne Bedeutung.

ISRAEL betont bei der Auswahl seiner Patientinnen, daß er bei Frauen, die jünger als 20 und älter als 35 Jahre seien, keine Bestrahlung durchgeführt habe, ebenso nicht bei Zustand nach einseitiger Oophorektomie. Bei einem Bestrahlungsfeld von Hypophyse 3 x 3 cm und Ovar

15 x 15 cm ist die Strahlenmenge geringer als bei KAPLAN: Hypophyse und Ovarien erhalten je eine Gesamtdosis von 105 r auf eine Tiefe von 8 cm berechnet. Von 90 so behandelten amenorrhöischen Patientinnen regulierte sich der Zyklus bei 71 % für mindestens 1 Jahr; 27 Patientinnen empfangen, von denen 23 lebende Kinder gebaren.

Andere Ergebnisse von Behandlungen an sterilen Patientinnen:

FEREIRA:	14 Patientinnen:	6 ovulierten,	4 konzipierten
PAYNE:	61 Patientinnen:	47 ovulierten,	44 konzipierten
		davon 27 gesunde Kinder	
SIEGLER:	31 Patientinnen:	25 ovulierten,	10 konzipierten
		davon 2 Aborte	
BOVERI:	109 Patientinnen:	22 % Mißerfolge.	

Die Bestrahlungsmenge von insgesamt 200-300 r kann nach Ansicht BOVERIs 1-2 mal wiederholt werden.

FULLENLOVE, HAMANAND u WILLIAMS berichten über 104 Frauen, die nach Versagen aller anderen Therapieversuche 3 x in acht-tägigen Abständen je 100 r auf Hypophyse und Ovarien erhielten. Von 88 Frauen, die genügend lange beobachtet wurden, wurden 46 schwanger, davon trugen 37 die Schwangerschaft aus. 15 Frauen wurden oder blieben nach der Behandlung amenorrhöisch.

Die Autoren nehmen zur Kritik an der Röntgentherapie der Sterilität Stellung. Sie glauben ebenso wie KAPLAN, daß die an der Drosophila erhobenen Befunde nicht auf den Menschen übertragen werden könnten. Die von der Internationalen Strahlenschutzkommission berechnete Toleranzdosis im Bereich der Gonaden betrage 15,6 r pro Jahr. Die Gefahr der erhöhten Mutationsrate bei stärkerer Bestrahlung sei nur zu erwarten, wenn die 2000-3000 Kinder der so behandelten Mütter in den Staaten einander heiraten würden. Dies sei bei einer Gesamtbevölkerung von 180 Millionen nicht wahrscheinlich. KAPLAN meint noch, daß die Zeit von ungefähr 20 Jahren, die zwischen den Generationen liege, Zeit zum Ausgleich der Bestrahlungswirkung gebe.

Sehr scharf be gegnet MULLER dieser Auffassung. Nach neueren

Untersuchungen gäbe es keine Schwellendosis für strahlenbedingte Gen- und Punktmutationen, sondern selbst kleinste Dosen akkumulierten sich zur vollen Wirksamkeit und belasten die Nachkommenschaft entsprechend. Nach umfangreichen Versuchen an der Maus (RUSSEL, W. L.: Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol. 16, 342, 1951) müsse man für die Wirksamkeit einer Bestrahlung bei Säugetieren eine 6-7 mal größere Wirksamkeit annehmen als bei der Taufleie. Eine Dosis von 85 r erhöhe die für den Menschen angenommene spontane Mutationsrate von 2×10^{-5} pro Gen auf das Doppelte oder mehr. Daher sollte nach Ansicht MULLERS auf eine Ovarialbestrahlung mit 285 r, wie sie vielfach durchgeführt werde verzichtet werden wegen der starken Belastung des Erbgutes der Nachkommenschaft.

Ebenso hält SCHUBERT Genschäden selbst bei kleinsten Röntgen- und Radiumstrahlenmengen für möglich, die durch Ionisation der Gene Bildung von Letalfaktoren bewirken könnten.

Auch KNEER und BERGMAN äußern sich ablehnend zu dieser Methode.

3) Schlußwort

Wir konnten aus den bisherigen Ausführungen ersehen, daß bei sämtlichen Therapieformen Erfolge zu verzeichnen waren. Sie lagen höher bei der sekundären Form des anovulatorischen Zyklus und waren jedesmal dann gut, wenn die Ursache dieser Regelstörung, für die es viele Möglichkeiten gibt, weitgehend beseitigt werden konnte. Obwohl der Übersicht halber die einzelnen Behandlungsmöglichkeiten getrennt besprochen wurden, bedarf es wohl keiner besonderen Erwähnung, daß es häufig notwendig sein kann, mehrere Maßnahmen an der gleichen Patientin durchzuführen.

Abschließend soll noch auf eine Arbeit von PAOLA, LELIO und USABIGA hingewiesen werden, über den Schwangerschaftsverlauf bei Frauen, die wegen Sterilität behandelt wurden. Die Verfasser fanden bei 65 Patientinnen 10 drohende und 5 wirkliche Aborte, 3 extrauterine Graviditäten und 2 Kaiserschnitte. Die Kinder zeigten keine Mißbildungen. Diese Zahlen liegen nicht höher als bei gesunden unbehandelten Frauen.

C. Zusammenfassung

Eine einheitliche Behandlungsmöglichkeit des anovulatorischen Zyklus gibt es nicht. Es muß an psychisch bedingte sowie von verschiedenen Organen ausgehende Ursachen gedacht werden. So kann Behandlung der Schilddrüse, Nebenniere, Leber oder Milz den Zyklus normalisieren. Hormone können substituierend oder stimulierend auf die Hypophyse wirken. Die Wahl des Hormons muß sich nach dem Untersuchungsbefund an der Patientin richten. Auf dem Weg über das vegetative Nervensystem können sowohl durch Pharmaka als auch durch Infiltration des oberen Halsganglion das Diencephalon und die Hypophyse beeinflußt werden. Funktionelle verstärkte Blutungen werden durch Hormone zum Stehen gebracht und Recidive verhütet durch prophylaktische ovulationsauslösende Maßnahmen. Keilexcision bringt bei Stein-Leventhal'schem Syndrom Erfolg. In therapieresistenten Fällen führte Röntgenbestrahlung der Hypophyse und der Ovarien zur Konzeption. Über Schädigung der Kinder und Enkelkinder wird nicht berichtet. Auf die Gefahr nicht erkannter Mutationen muß jedoch hingewiesen werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Artner, J.: Arch. Gynäk. 185, 8-110 (1954)
 Bailo, P.: Riv. Ostetr. (milano) 37, 330-339 (1955)
 Balassi, G.P.: Ann.Ostetr. 77, 233-242 (1955)
 Baniecki: Virchows Arch. 299, 378 (1937)
 Bergman, P.: Nord.Med. 48, 996-1001
 Acta obstetr.scand. 24 (1950) Suppl.4
 Bergman, P. und
 Wahlén, T.: Acta endocrinol 9, 69-78 (1952)
 Bernhard, P.: Die Sterilität des Weibes,
 Ferd. Enke-Verlag Stuttgart 1947
 Bickenbach, W.: Zbl. Gynäk. 69, 10, 1010 (1947)
 Boveri, J.L.: Obstetr. y Ginecol.Latino-Amer. 12
 213-234 u. 285-309 (1954)
 Buchholz, H.U.: Die Medizinische 148-149 (1957)
 Buchholz, R.: Geburth. Frauenheilk. 17 (1957) H. 7
 Buschbeck, H.: Vortr. v.d. Mittelrhein. Ges.f. Geburtsh.
 u.Gynäk. Frankfurt 2.7.1949
 Medizinische 1957, 42:1523
 Dtsch.med.Wschr.75, 1397 (1950)
 Büttner, W.: Arch. Gynäk.163, 407 (1937)
 Buxton, Ch.L. und
 Herrmann, W.L.: J.Amer.Med.Assoc. 155, 1035-1039 (1954)
 Conti, M.: Riv. Ostetr. (Firenze) 10, 268-283 (1955)
 Dominguez, V.E. y
 Tornero M del C.: Acta ginecol. (Madrid) 6, 41-48 (1955)
 Döring G.K. und
 Feustel, E.: Arch. Gynäk.184, 522-529 (1954)
 Dupraz, F.H.: Gynec.prat. 7, 283-289 (1956)
 Elert, R.: Regensburger Jahrbuch f. ärztl.Fortb.
 Band IV 1954/55
 Friedr.Karl Schattauer Verlag Stuttgart
 Everett, J.W.: Endocrinology: 34, 136, (1944)
 Endocrinology: 43, 389, (1948)
 Endocrinology: 27, 681, (1940)

- Evoli, M.: Riv.Ostetr. (Milano) 36, 142-147 (1954)
 Férin, J.: Bull. Fédérat.Soc.Royale Belge de
 Liesse, A.: Gynécol. et Obstétr. 4, 624-627 (1952)
 Renaer, M.: An. Brasil. Ginecol.21, 85-91 (1956)
 Ferreira, C.D.A.: Twelfth Annual Conference Amer.Soc.
 Finkler, RS.: f. the Study of Sterility
 June 8-10, 1956
 Fikentscher, R.: Münchn.med.Wschr. 100, 6, 213 (1958)
 Föllmer, W.: Die Medizinische, Heft 10, 309-315 (1951)
 Föllmer W. und Med.Klin.49, 1280-1283 (1954)
 Bernhard, E.:
 Foix, A y Panizza, N.: Semana med. Nr.3281, 793-799 (1956)
 Franken, H.: Münchn.med.Wschr. 99, 47,1765 (1957)
 Fullenlove, F.M.,
 Hamanand, J.O., Fertility 7, 18-27 (1956)
 Williams, A.J.:
 Gaethgens, G.: Festschrift Schröder 77-85 (1954)
 Garbelli, G.B.: Minerva Ginecol (Torino) 8, 179-181 (1956)
 Garzon-Abad, JA.: Medicamento (Madrid) 11, 266-274 (1953)
 Glass, SJ. und J.Amer.Assoc. 154, 908-910 (1954)
 Lazarus, M.L.:
 Goisis, M.: Minerva Ginecol. (Torino) 4, 40-41 (1952)
 Greenblatt, RB.: Medical clinics of North America Vol34
 Nr.5 Boston Number Sept. 1950
 Greenblatt, RB.,
 Barfield, WE., Fertil a. Steril. (NY) 7, 203 (1956)
 Lampros, CP:
 Haman, J.O.: West.J.of Surg.Obstétr.a.Gynecol.Vol 55
 pp. 107-113 Februar 1947
 Held, E.: "Praxis" Schweiz.Rundschau f.Med.39,
 Nr. 1, 1-8, 5.Jan.1950
 Henzl, M.: Vuitrni lék 1, 44-47 (1955)
 Hoffmann Fr. und Gynäk. 77, 929-934 (1955)
 Uhde, G.: Klin.Wschr. 1934, 92
 Hohlweg, W.: Med. Mittl. Schering-Kahlbaum A.G. 6:9
 (1934)

- Holmstrom, E.G.:
 Huet, J.A. et
 Herschberg A.D.:
 Husslein, A. und
 Gitsch, E.:
 Iragashi u.a. (Tokio):
 Israel, S.L.:
 Kaiser, R.:
- Katz u. Parker:
 Kaufmann, C.:
- Kaplan, J.J.:
- Kellermann-Slotemaker:
 Knake, E.:
 Kneer, M.:
 derselbe:
 Kraul, L.:
 Kuppermann, H.S.,
 Epstein, J.A.,
 Meyer, H.G. Blatt,
 Stone, A.:
 Lambert:
 Lambillon, J.,
 Drumel, G. et
 van Meerbeck, P.:
 Langeron, L. et
 Barbry, A.:
 Lederer, J.:
 Manlio-Gori, R.:
- v. Massenbach und
 Heimsen:
 Moggian, G.:
 Muller, H.J.:
- J. Amer. Med. Assoc. 156, 580-582 (1954)
 Rev.intérn d' Hépatol. 3, 779-783 (1953)
 Wiener klin. Wschr. 899-901 (1952)
 Am.J. Obstetr. Gynecol. 73, 6:1294 (1957)
 Ann. Obstetr. 75, 844-854 (1953)
 Die hormonale Behandlung von Cyklus-
 störungen,
 Georg Thieme Verlag 1958
 Amer.J. Obstetr. 37:116 (1939)
 Klin. Wschr. 345-347 (1955)
 Arch. Gynäk. 183, 264 (1953)
 Fertil.a. Steril. 1, 122 (1950)
 J. Obstetr. (Lond.) 63, 397-399 (1956)
 Ndd. Tschr. Geneesk. 1941 II 1666-1670
 Arch. Gynäk. 175:48 (1948)
 Die Sexualhormone, Stuttgart (1951)
 Dtsch. med. Wschr. 77, Nr. 5, 141-146 (1952)
 Arch. Gynäk. 166:220 (1938)
 Am.J. Obstr. 75, 301, 1958
 Fertility a. Sterility 9, 26, 1958
 Gynecol et Obstétr. 48 Nr.3 (1949)
 Ann. d'Endocrinol. 17, 442-450 (1956)
 Ann. d'Endocrinol. 16, 883-890 (1956)
 Praxis (Bern) 1955, 346-351
 Obstetry Ginecol. Latino-Amer. 10,
 286-289 (1952)
 Zbl. Gynäk. 1948:540
 Geburtsh. 88833 (1948)
 Riv. ital. Ginec. 38, 123-133 (1955)
 Amer.J. Obstetr. 67, 467-483 (1954)

- Munoz-Ferrer, F.: Rev.espan.Obstetr. 12, 219-225 (1955)
Murray, E.G. Ann.Obstetr. 75, 931-950 (1953)
Najmr, Z. und Ceskoslov.Gynaekol 19/34, 167-172 (1955)
Kos, M.: Riv.Obstetr. (Firenze) 8, 77-82 (1953)
Netter, A., Gynécol et Obstetr. 54, 5, 574-584 (1955)
Lambert, A., Acta Obstetr.scand. 18:1 (1938)
Netter, A., Acta ginecol (Madrid) 7, 165-167 (1956)
Lambert, A., aus Labhart, A.:
Aschheim, P.: Klinik d.Inneren Sekretion,
Numbers, C.v.: Springer Verlag 1957
Nunez, AC.: "Ciba-Symposium" Band 11 Heft 6
Ober, K.G.: Februar 1954
Geburtsh.u.Frauenheilk.17, H.7,
610-627 (1957)
- Ober, K.G., Arch. Gynäk. 184, 543 (1954)
Klein, J. und
Weber, M.: Rev. Colomb. Obstetr. y Ginecol.6,
Paola, G.di, 13-17 (1954)
Lelio, M.,
Usabiga, J.: West.J.Surg etc: 62, 173-176 (1954)
Payne, S.: West.J.Surg etc: 63, 116-122 (1955)
Perlman, R.M.:
Perrault, M. und Semaine Hôp. 1956, 489-494
Kirsch, F.: Anat Rec. 106 (1950) : 233
Pfeiffer, C.A.: Human Fertility 11, 109 (1946)
Pillay: Acta endocrinol (Kobenh) 23,
Pincus, G.: Suppl. 28, 18-36 (1956)
Pirard, E.: Bull. Fédérat.Soc.Gynéc.et Obstétr. 4,
523-526 (1952)
Pots, P.: Zbl. Gynäk. 77, 1754-1759 (1955)
Ramos, A.V., An.Brasil. Gynecol.37, 201-204 (1954)
Péano, M.,
Gomes, S.C.:

- Randazzo, G.: Arch. Ostetr. 61, 291-311 (1956)
- Rauscher, H.: Wien.klin. Wschr. 302-307 (1952)
- Richter, K.: Klin.Med. (Oe) 2, 1136 (1947)
- Rock, J. und Amer.J.Obst.and Gyn. 55, 6, 1948
- Hertig, A.T.: Endocrinology 44, 141 (1949)
- Rothschild, Irving, Fraps: Zbl. Gynäk. 1942:1848
- Runge, H.: Zbl. Gynäk. 78, H.35 (1956) 1363-1369
- Rust, W.: J.amer.Assoc. 121, 14:1117 (1943)
- Rydberg, E. und Pedersen-Bjergaard, K.: Diskussion Haman
- Rubin, J.C.: Klin.Wschr. 1937:1268
- Sauerbruch, F. und Knake, E.: Fed.Proc. 11, 380 (1952)
- Sawyer, L.H.: Congr.internat.d.Gynécologie d'Obstétr. Genève 1954, 310-324
- Scaglione, S.: Grenzgebiete der Medizin 1948, H.5
- Schubert: J A M 141 Nr. 16 (1949)
- Seegar u. Jones: Amer. J. Obstetr. a. Gynecol 61, 514 (1951)
- Smith, R.A., Albert, A., Randall, L.M.: Fertility a. Sterility 3, 480-499 (1952)
- Siegler, S.L.: Fertility a. Sterility 6, 320-343 (1955)
- Simmons, F.A. und Taymar, M.L.: Med.Klin.: 52, 1:20 (1957)
- Staemmler, H.J.: Ärztl. Forsch. 10, I 324-I 327 (1956)
- Stegmann, H. und Reichel, E.: Fertil.a.Steril. 8, 2:103 (1957)
- Swartz, D.P. und Seegar, G.E.: Z. Geburtsh. 122, 242 (1941)
- Szarka, v.: Med. Klin. 1295-1296 (1956)
- Theophanidis, C.: Handbuch d. Biol.u.Pathol. d.Weibes
- Tietze, K.: Arch. Gynäk. 245, 1949
- derselbe: Zbl. Gynäk. 5a, 648-654 (1951)
- derselbe:

- Tscherne:
 Tumanova, E.S.,
 Podolskaja, J.J.
 Ufer, J.:
 Wahlén, T.:
 Wenner, R.:
 Will, J.:
 Wilkins, L. u.a.:

 Winkler:
 Ziolkow, H.U.:
- Wien.Klin.Wschr. 69, 47, 890 (1957)
 Akus. i. Ginek. 1952, H.2, 19-23
 Berliner Gynäk. Gesellsch. 17.X.1952
 Acta endocrinol 11, 1:67 (1952)
 Arch. Gynäk. 174, (1942) : 64
 Med. Klin. 50, 44:1859 (1955)
 J.Clin.Endocrinol 11:1 (1951)
 J.Clin.Endocrinol 12:257 (1952)
 J.Clin.Endocrinol 12:277 (1952)
 Zbl. Gynäk. 11, 1947
 Ärztl. Wschr. 1956, 12-15

L e b e n s l a u f

Am 25.2.1929 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Karl Vollmer und dessen Ehefrau Hilda Vollmer geb. de Boer in Bremen geboren.

Hier besuchte ich nach 3 Jahren Volksschule die Oberschule für Mädchen an der Karlstraße, deren Zeugnis der Reife ich am 4.3.1947 erhielt.

Da ich die Absicht hatte, Ärztin zu werden, bewarb ich mich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. Wegen des Numerus clausus wurde mein Gesuch zunächst mehrfach abgelehnt. Deshalb begann ich nach einer klinischen Praktikantenzeit meine Ausbildung an der Krankengymnastikschule der Universität Freiburg i.Br., die ich am 23.3.1950 mit dem Staatsexamen abschloß.

Seit dem 25.10.1949 bin ich mit dem Arzt Dr. med. Heinrich Oepen verheiratet. Wir haben vier Buben, die 7, 6, 5 und 3 Jahre alt sind.

Nachdem ich meinem Mann im Hirnforschungsinstitut in Neustadt/Schwarzwald geholfen hatte, begann ich im Sommer-Semester 1952 das Medizinstudium in Freiburg i.Br. Am Ende des Sommersemesters 1954 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung.

Seit Oktober 1955 arbeitet mein Mann als wissenschaftlicher Assistent an der Universitätsnervenklinik in München. Wir sind inzwischen nach Eresing/Kr. Landsberg a. Lech gezogen. Im Sommer-Semester 1956 setzte ich mein Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort und schloß es nach dem Sommer-Semester 1957 mit dem Staatsexamen ab.

